

Sumário

1.	Lista de abreviações	10
2.	Resumo.....	11
3.	Introdução.....	12
4.	Objetivo.....	14
5.	Revisão de literatura.....	15
5.1	Caracterização do problema.....	15
5.2	Escore de risco GRACE.....	16
5.3	Escore de risco TIMI.....	18
5.4	Comparação entre os Escores.....	19
5.5	Escore Anatômico de Gensini.....	19
5.6	Revisão dos trabalhos que avaliaram associação entre os escores.....	21
6.	Métodos.....	24
6.1	Análise dos dados.....	28
7.	Resultados.....	30
8.	Discussão.....	42
9.	Conclusão.....	47
10.	Abstract	48
11.	Referências.....	49
12.	Anexos	52

1. LISTA DE ABREVIACOES

AUC- rea under curve (rea abaixo da curva ROC)

GRACE - Global Registry of Acute Coronary Events

SCA - Síndrome Coronariana Aguda

RESCA- Registro de Síndromes Coronarianas Agudas

ROC- receiver operating characteristics

TIMI - Thrombolysis in Myocardial Infarction

1. RESUMO

Fundamento: A acurácia dos escores GRACE e TIMI em prever a extensão da doença coronária em pacientes com síndromes coronarianas agudas sem supradesnível do segmento ST (SCA) não está estabelecida.

Objetivo: Testar a hipótese de que os escores de risco GRACE e TIMI preveem satisfatoriamente a extensão da doença coronária em pacientes com SCA submetidos à coronariografia.

Métodos: Indivíduos admitidos com critérios objetivos de SCA e que realizaram coronariografia durante o internamento foram consecutivamente analisados. Foram calculados os escores de risco (TIMI e GRACE) de todos os pacientes incluídos neste estudo. Os escores de risco TIMI (coortes de ensaios intervencionistas) e GRACE (registro observacional multicêntrico), são validados na literatura quanto ao prognóstico. A doença coronária angiográfica foi descrita de três formas: quantificação da extensão da doença coronária pelo escore de Gensini; presença de qualquer obstrução coronária ($\geq 70\%$ ou $\geq 50\%$ quando tronco de coronária esquerda); presença de doença severa (triarterial ou tronco de coronária esquerda).

Resultados: Em 112 pacientes avaliados, observou-se correlação positiva do escore de Gensini com os escores GRACE ($P=0,017$) e TIMI ($P=0,02$), porém a associação foi de fraca magnitude ($r=0,23$ e $r=0,27$; respectivamente). O escore GRACE não foi capaz de prever doença coronária obstrutiva (área abaixo da curva ROC=0,57; IC 95% = 0,46–0,69), nem doença coronária severa (ROC=0,59; IC 95% = 0,48–0,70). O escore TIMI se mostrou modesto preditor em relação à presença de doença coronária (ROC=0,65; IC 95% = 0,55–0,76) e presença de doença severa (ROC=0,66; IC 95% = 0,56–0,76).

Conclusões: (1) Existe associação positiva entre o valor dos escores TIMI ou GRACE e a extensão da doença coronária em pacientes com SCA; (2) no entanto, o grau dessa associação não é suficiente para que esses escores sejam preditores acurados dos resultados da coronariografia.

2. INTRODUÇÃO

Indivíduos hospitalizados por síndromes coronarianas agudas sem supradesnível do segmento ST (SCA) possuem amplo espectro de gravidade, a qual varia de acordo com características clínicas e laboratoriais.¹ Desta forma, a estratificação de risco é essencial para a adequada decisão clínica, discriminando indivíduos que se beneficiam de estratégias mais agressivas. Está demonstrado que a utilização de modelos multivariados na forma de escores representa o meio mais acurado para predição de risco, superior ao obtido subjetivamente pela impressão clínica² Os escores TIMI e GRACE são os mais utilizados e com valor prognóstico estabelecido por estudos de coorte prospectivos.^{3,4}

Além da avaliação prognóstica, a predição da extensão anatômica da doença coronária é potencialmente útil para a decisão clínica. Isso porque a predição de doença obstrutiva (ou severamente obstrutiva) representa mais um critério a favor da realização de coronariografia, pois esse achado antecipa a necessidade de revascularização miocárdica. A esse respeito, alguns trabalhos demonstram associação entre o valor do escore TIMI e o número de artérias acometidas por doença obstrutiva. Por outro lado, nenhum desses estudos faz uma análise de acurácia discriminatória, deixando em aberto o valor diagnóstico deste escore quanto à presença e severidade da doença coronária.⁴⁻⁸ Quanto ao escore GRACE, não há trabalhos que explorem a sua associação com a anatomia coronária.

No intuito de testar a hipótese de que os escores de risco TIMI e GRACE são preditores acurados da presença e da extensão de doença coronária obstrutiva, foram analisados pacientes consecutivamente admitidos no Registro de Síndromes Coronarianas Agudas (RESCA) que tinham sido submetidos à coronariografia, sem

passado de cirurgia de revascularização. RESCA é um registro prospectivo, que faz parte de um grupo de pesquisa de marcadores de risco, cadastrado no CNPQ, sediado no Hospital São Rafael e que corresponde a uma linha de pesquisa da Pós graduação da Escola Bahiana de Medicina. No período de agosto de 2007 a janeiro de 2009, este registro foi realizado no Hospital Português.

A capacidade preditora dos escores foi analisada em relação à medida quantitativa da extensão da doença coronária (Escore de Gensini), presença de qualquer doença coronária obstrutiva e presença de doença coronária obstrutiva de grau severo.

3. OBJETIVO

Testar a hipótese de que os escores de risco GRACE e TIMI predizem satisfatoriamente a extensão da doença coronária em pacientes com SCA sem supradesnível do segmento ST, submetidos à coronariografia.

4. REVISÃO DE LITERATURA

5.1 Caracterização do Problema

As doenças cardiovasculares representam a principal causa de morte no mundo. Os eventos coronários são primeira causa nos países desenvolvidos e segunda causa no Brasil, ficando atrás apenas do Acidente Vascular Cerebral.⁹ As formas mais graves de doença coronariana são as síndromes coronarianas agudas (SCA). A angina instável e o infarto agudo do miocárdio (IAM) sem supradesnível do segmento ST são condições clínicas hoje incorporadas na denominação SCA sem supradesnível do segmento ST. Essa entidade clínica decorre da ruptura da placa, com formação de trombo e redução do fluxo coronariano, provocando dor em repouso, alterações eletrocardiográficas como infradesnível, de ST ou inversão da onda T. A elevação dos biomarcadores (CK-MB ou troponina) diferencia o infarto sem supradesnível do segmento ST da angina instável. Estas são condições clínicas estudadas nesta dissertação.

O infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST caracteriza-se pelo aparecimento de onda Q na sua evolução devido à presença de trombo rico em fibrina que oclui a luz do vaso por um período prolongado. Tem prognóstico e tratamento distintos da SCA sem supradesnível de ST. Esta condição clínica não foi avaliada nesta dissertação.

Nas SCA sem EST, o desafio de emergencistas, cardiologistas e intensivistas é definir qual paciente se apresenta com maior risco e necessita de conduta invasiva e precoce. Os escores de risco foram desenvolvidos para auxiliar na determinação do prognóstico do paciente. Os escores de risco TIMI e GRACE são bem validados na literatura e utilizados na prática clínica com esse objetivo.

5.2. Escore de Risco GRACE

O escore GRACE foi criado a partir de um grande registro observacional multicêntrico que envolveu 94 hospitais de 14 países e mais de 40.000 pacientes. Esse escore foi desenvolvido com base em um modelo de regressão logística multivariada utilizando 11.389 pacientes com SCA com e sem supradesnível do segmento ST e a seguir foi validado externamente com a base de dados do estudo Gusto Iib' (Estatística-C = 0,81 para óbito e 0,73 para óbito e infarto agudo do miocárdio).¹⁰ Os dados incluíram uma coorte de 3.972 pacientes do registro GRACE (Registro Global de Eventos Coronarianos Agudos)³ e 12.142 pacientes do estudo GUSTO IIB . A idade foi computada em vários níveis. A função renal e a disfunção ventricular esquerda compõem parte desse escore.

O escore GRACE consiste de 8 variáveis: cinco delas computadas de forma semiquantitativa, ou seja, diferente peso para cada estrato de idade, pressão arterial sistólica, frequência cardíaca, creatinina plasmática e classe Killip; três delas computadas de forma dicotômica (infradesnivelamento do segmento ST, elevação do marcador de necrose miocárdica e parada cardíaca na admissão). O escore final pode variar de 0 a 372. Para facilitar a aplicação clínica, foi desenvolvido um nomograma simplificado com as 8 variáveis, o qual é utilizado para calcular o risco durante a hospitalização e após o seguimento de 6 meses.³ Segue nomograma do escore Grace²⁹

Quando 1 Escore de risco GRACE e nomograma para mortalidade por todas as causas após 6 meses de alta hospitalar

História clínica	Características encontradas na admissão		Características encontradas durante a hospitalização	
1) Idade em anos	4) Frequência cardíaca (bpm)		7) Creatinina sérica (mg/dl)	
≤29----- 0	≤49,9-----	0	0-0,39----- 1	
30-39---- 0	50-69,9-----	3	0,4-0,79----- 3	
40-49---- 18	70-89,9-----	9	0,8-1,19----- 5	
50-59--- 30	90-109,9-----	14	1,2-1,59----- 7	
60-69---- 55	110-149,9-----	23	1,6-1,99----- 9	
70-79---- 73	150-199,9----	35	2-3,99----- 15	
80-89---- 91	≥200-----	43	≥4----- 20	
≥90----- 100				
2) História de ICC 24	5) Pressão arterial sistólica (mmHg)		8) Elevação de enzimas cardíacas 15	
		≤79,9----- 24	9) Não submetido a ICP no hospital 14	
3) História de infarto do miocárdio 12		80-99,9----- 22		
		90-119,9----- 18		
		120-139,9----- 14		
		140-159,9----- 10		
		160-199,9----- 4		
		≥200----- 0		
Pontos				
1)				
2)				
3)				
4)				
5)				
6)				
7)				
8)				
9)				
Soma dos pontos = Escore de risco total				
Risco de mortalidade				

ICC= insuficiência cardíaca congestiva; bpm= batimentos por minuto; mmHg= milímetros de mercúrio; mmg\dl- miligrama por decilitro; ICP=intervenção coronária percutânea

5.3 Escore de Risco TIMI

O escore TIMI é um modelo validado, proveniente de coortes de 2 ensaios clínicos intervencionistas. Acrescenta informação sobre múltiplos preditores clínicos e produz uma estimativa quantitativa do risco de óbito e de eventos cardíacos. Antman *et al* desenvolveram uma ferramenta através da qual identificaram variáveis preditoras de risco.⁴A análise de regressão multivariada demonstrou que 7 variáveis dicotômicas apresentaram significância estatística como preditor de eventos. Essas 7 variáveis foram validadas em duas coortes distintas que fazem parte dos estudos TIMI 11B e ESSENCE. O desfecho foi composto de mortalidade geral, infarto agudo do miocárdio, isquemia severa ou revascularização miocárdica urgente no período de 14 dias. As duas coortes validadas demonstraram significativo aumento na taxa de eventos com o aumento do escore de risco TIMI (estatística-C = 0.63).

O escore TIMI é calculado através da soma de cada variável presente (variação 0 a 7). As características clínicas são: idade maior ou igual a 65 anos, dor precordial recorrente mínimo de 3 fatores de risco para doença coronária, mínimo de 2 eventos prévios de angina nas últimas 24 horas, infradesnível do segmento ST na admissão, uso de aspirina nos últimos sete dias e elevação dos marcadores de necrose miocárdica. Esse escore foi rapidamente difundido na prática clínica, tendo a seu favor a simplicidade da aplicação.

5.4 Comparação entre os Escores

Com relação aos dois escores de risco, o trabalho de Aragam em 2009 demonstrou superioridade discriminatória do escore GRACE em relação ao escore TIMI nas SCA. Para o desfecho mortalidade, a estatística-C foi 0,54 (IC 95%: 0,48-0,60) para o estudo TIMI e 0,84 (IC 95%: 0,81-0,89) para o escore GRACE $P < 0,001$. Foi verificado que a adição de variáveis hemodinâmicas e da classe Killip melhora a capacidade discriminatória do estudo TIMI. O estudo brasileiro de Correia *et al* enfatizou que a superioridade do escore GRACE está na capacidade de detecção de indivíduos que não apresentarão eventos recorrentes, ou seja, especificidade prognóstica. Naquele estudo, a magnitude da diferença de desempenho discriminativo entre os dois escores é representada por um ganho de 0,22 na estatística-C quando se utiliza o escore GRACE ao invés do TIMI. O escore GRACE foi obtido de um registro observacional, o que dá maior consistência à sua validade externa e pode ser o motivo de sua diferença em relação ao TIMI.

No entanto, esses dois escores nunca foram comparados do ponto de vista angiográfico.

5.4 Escore Angiográfico de Gensini

O escore de Gensini modificado foi validado pelo trabalho *The Coronary Artery Surgery Study (CASS)*.¹¹ Este estudo envolveu 24.959 pacientes que realizaram angiografia entre agosto de 1975 e junho de 1979, devido a suspeita de doença coronária obstrutiva. Os achados angiográficos foram registrados de forma padronizada. As porcentagens dos segmentos arteriais foram estimadas através de análise visual. O estudo foi baseado no registro de 8.773 pacientes com doença coronária obstrutiva que não realizaram cirurgia ou realizaram tardiamente. Oito índices de extensão

angiográfica foram avaliados. O Escore de Gensini faz uma análise detalhada da anatomia coronária. A avaliação anatômica através do escore de Gensini contempla não apenas a gravidade da lesão, mas também acrescenta peso anatômico aos segmentos. Esses dados fornecem acurada estratificação dos pacientes de acordo com a importância funcional da doença. A severidade de cada escore é multiplicada pelo fator dependente de significância funcional da área atingida do segmento. Cada segmento arterial é calculado com uma pontuação que varia de 0,5 a 5,0. O grau de estenose pesa de 2 a 64. O produto desses dois pesos é o total do peso de cada segmento arterial. O escore de Gensini modificado é a soma do total de peso de cada segmento. A pontuação associada ao peso da estenose foi computada da seguinte forma: coronária direita proximal 1,0; coronária direita terço médio 1,0; coronária direita distal 1,0; ramo descendente posterior 1,0; tronco da artéria coronária esquerda 5,0; descendente anterior proximal 2,5; descendente anterior terço médio 1,5; descendente anterior distal 1,0; primeiro ramo diagonal 1,0; segundo ramo diagonal 0,5; circunflexa proximal 2,5; circunflexa distal 1,0; marginal 1,0. A pontuação referente ao grau máximo de obstrução (0-25% = 2; 26-50% = 4; 51-75% = 8; 76-90% = 16; 91-99% = 32; 100% = 64 pontos).

Huang e colaboradores pesquisaram a associação de 3 escores anatômicos com eventos cardiovasculares maiores. Foi observado que o escore de Gensini tem forte associação com eventos cardiovasculares maiores em curto e longo prazo: 90 dias $P=0,004$, 6 meses $P < 0,001$, 1 ano $P=0,002$. A área abaixo da curva do Escore de Gensini foi 0,736 (IC 95%: 0,699-0,771; $P < 0,001$).¹²

Um estudo prospectivo japonês conduzido no ano 1.999 comparou pacientes submetidos a angiografia de carótidas e coronárias com outro grupo que realizou apenas angiografia de carótidas. O grupo de pacientes do estudo que realizou arteriografia coronária demonstrou que a média do Escore de Gensini foi de 14 ± 23 pontos

(variação 0-144).¹³ A presença de diabetes foi um importante fator que contribuiu para a gravidade da estenose da artéria coronária.

Krecki *et al* conduziram um estudo comparando o efeito do tratamento clínico versus cirúrgico na qualidade de vida de pacientes multiarteriais. Foi demonstrado que o tratamento cirúrgico melhora a qualidade de vida e diminui os eventos cardiovasculares. Neste estudo, foi analisada a anatomia coronária. A média do escore de Gensini foi 90 (66-132) no grupo cirúrgico e 91 (67-116) no grupo de tratamento clínico.¹⁴

Morka *et al* avaliaram fatores que afetam a progressão da aterosclerose coronária. Os pacientes foram acompanhados por um período médio de 15 meses. A média inicial do escore de Gensini foi $21,9 \pm 29,7$ pontos e a média final foi de $35,7 \pm 38,4$ pontos.¹⁵ Desta forma, observa-se uma variação dos valores de escore de Gensini relacionada com as características clínicas dos pacientes de cada estudo. Não se encontrou na literatura uma comparação entre o escore de Gensini e os escores de risco TIMI e GRACE.

5.6 Revisão dos Trabalhos que Avaliaram a Associação entre os Escores e a Anatomia Coronária.

Na revisão de literatura foram encontrados alguns estudos comparando o escore de risco TIMI com a anatomia coronária, porém, o cateterismo cardíaco foi analisado de forma simplificada. O estudo de Garcia *et al* demonstrou que o Escore TIMI é capaz de prever anatomia coronária. Esse foi um estudo retrospectivo que analisou 688 pacientes.⁸ Foram excluídos os pacientes com infarto com supradesnível do segmento ST, novo bloqueio de ramo esquerdo e aqueles com intervenção percutânea nos últimos 6 meses. Pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica prévia foram

excluídos pois foram analisados apenas os leitos nativos. Esse estudo demonstrou que os pacientes com Escore de risco TIMI mais elevados (5-7) apresentam doença coronária mais severa - lesão de tronco ou doença triarterial. Esse estudo é limitado pelo viés de um registro retrospectivo. Foram analisados apenas os pacientes que tinham indicação de cateterismo cardíaco na admissão.

Mega *et al* analisaram a anatomia coronária de 1.491 pacientes do ensaio randomizado multicêntrico PRISM PLUS.⁷ Esse estudo comparou a extensão e severidade da doença epicárdica estratificada pelo Escore TIMI. Demonstrou forte associação dos pacientes de alto risco (TIMI: 5-7) com a doença multiarterial (lesão maior do que 50% em 2 ou mais vasos). O alto risco do Escore TIMI esteve associado à maior frequência de estenoses severas representadas por trombo intracoronário e piora do fluxo angiográfico. As limitações desse estudo foram a perda de 22% dos pacientes do ensaio clínico e a inclusão de pacientes mais graves.

Um estudo paquistanês publicado em 2010 avaliou consecutivamente 200 pacientes admitidos na emergência de um hospital com diagnóstico de SCA sem supradesnível do segmento ST. Esse estudo de corte transversal revelou que a doença multiarterial está associada com um escore de risco TIMI elevado.⁶

Ben Salem *et al* publicaram em 2011 um estudo retrospectivo com 239 pacientes atendidos em um hospital universitário no período de 2002 a 2006. Ao comparar o escore de risco TIMI com achados angiográficos, identificaram doença triarterial e doença de tronco mais frequentes nos pacientes de alto risco.⁵

A limitação desses estudos foi a análise de pacientes mais graves (com indicação para realizar cateterismo cardíaco). Um estudo publicado nos Arquivos de Medicina Interna em 2006 avaliou pacientes com arteriografia normal ou próxima ao normal e

comparou com o Escore TIMI. Esse estudo demonstrou que os pacientes com angiografia sem obstrução crítica e com um Escore TIMI maior que 4 apresentaram mais eventos cardiovasculares no período de 1 ano ($P = 0,005$).¹⁹ Os resultados desse estudo reforçaram a ideia de que pacientes sem lesões obstrutivas constituem uma população heterogênea e que os escores de risco podem identificar os pacientes com pior prognóstico e beneficiar a estratificação desses pacientes.

Não existe na literatura a comparação do Escore GRACE e anatomia coronária e todos os estudos acima, não fazem análise detalhada angiográfica.

Quadro 2

Principais estudos que comparam o escore TIMI com a severidade da doença coronária:

Referência	Ano	Desenho	N	Associação entre TIMI e DAC	Acurácia	Escore GRACE
Garcia et al.	2004	Coorte retrospectiva	688	Sim	Não	Não
Mega et al.	2005	Subestudo, Ensaio multicêntrico	1915	Sim	Não	Não
Lakhani et al	2010	Estudo transversal	200	Sim	Não	Não
Ben Salem et al	2011	Coorte retrospectiva	239	Sim	Não	Não

5. MÉTODOS

6.1 Desenho do estudo: Corte transversal

6.2 Seleção da Amostra

População-alvo: Indivíduos consecutivamente admitidos na Unidade Coronária do Hospital Português, entre agosto de 2007 e janeiro de 2009, com diagnóstico de angina instável ou infarto sem supradesnível do segmento ST, foram considerados candidatos ao Registro de Síndromes Coronarianas Agudas (RESCA).

Crítérios de Inclusão: desconforto precordial típico e em repouso nas últimas 48 horas, associado a pelo menos uma das seguintes características: 1) marcador de necrose miocárdica positivo, definido por troponina T $\geq 0,01$ ug/L ou troponina I $>0,034$ $\mu\text{g/L}$, correspondentes a valores acima do percentil 99;^{23,28} 2) alterações eletrocardiográficas isquêmicas, consistindo de inversão de onda T ($\geq 0,1$ mV) ou infradesnível transitório do segmento ST ($\geq 0,05$ mV); 3) doença arterial coronária previamente documentada, definida por história de infarto do miocárdio ou angiografia prévia demonstrando obstrução coronária $\geq 50\%$. Para a presente análise, dentre os pacientes incluídos no Registro de Síndromes Coronarianas Agudas, foram selecionados aqueles submetidos à coronariografia invasiva durante o internamento.

Crítérios de exclusão: realização de cirurgia de revascularização miocárdica prévia e a discordância do paciente em participar do estudo.

6.3 Definições de variáveis

Escores GRACE e TIMI

Para os cálculos dos escores, foram utilizados dados clínicos da apresentação do paciente no setor de emergência, registros eletrocardiográficos realizados nas primeiras 6 horas de atendimento, dosagens de troponina T referentes às primeiras 12 horas de atendimento e o valor da primeira creatinina plasmática. A elevação de marcador de necrose miocárdica como componente dos escores foi definida como troponina T $\geq 0,01$ ug/L ou troponina I $> 0,034$ $\mu\text{g/L}$, ou seja, acima do percentil 99 da população geral.^{23,28} A classificação de Killip²⁴ foi também aplicada aos pacientes com angina instável a fim de que o escore GRACE fosse calculado.

Foram utilizados os critérios previamente definidos nos respectivos trabalhos de validação dos escores. Resumidamente, o escore de risco TIMI consiste de sete variáveis, todas dicotômicas. A presença de cada variável adiciona um ponto ao escore total, que varia de zero a sete. Essas variáveis são relacionadas à apresentação clínica da síndrome coronariana aguda (infradesnívelamento do segmento ST, elevação de marcador de necrose miocárdica, > 1 episódio de angina em 24 horas) ou às características prévias dos pacientes (idade ≥ 65 anos, uso de aspirina, obstrução coronária $\geq 50\%$, ≥ 3 fatores de risco para doença aterosclerótica).⁴

O escore de risco GRACE consiste de oito variáveis: cinco delas computadas de forma semiquantitativa, ou seja, diferente peso para cada estrato de idade, pressão arterial sistólica, frequência cardíaca, creatinina plasmática e classe Killip; três delas computadas de forma dicotômica (infradesnível do segmento ST, elevação de marcador de necrose miocárdica, parada cardíaca na admissão). O escore final pode variar de 0 a 372.³

Quadro 3

<i>GRACE</i>	<i>TIMI</i>
Idade	Idade \geq 65 anos
Frequencia cardíaca	Uso de aspirina
Pressão arterial sistólica	\geq 3 fatores de risco doença aterosclerótica
Creatinina	Obstrução coronária \geq 50%
Classe Funcional de Killip	Infradesnivelamento do segmento ST
Parada cardíaca na admissão	Elevador de marcador de necrose miocárdica
Infradesnivelamento do segmento ST	>01 episódio de angina nas 24 horas
Elevação das enzimas cardíacas\marcador	

Quadro 4 Classificação de Killip

I	Sem sinais de insuficiência cardíaca
II	Presença de estertores pulmonares em bases e/ou presença de B3 (terceira bulha)
III	Edema agudo de pulmão
IV	Choque cardiogênico

Avaliação da Extensão da Doença Coronária

A anatomia coronária foi analisada por um único hemodinamicista experiente, que definiu a extensão da doença coronária de duas formas: quantitativa e categórica. A análise quantitativa foi realizada pelo escore de Gensini.^{11,12} Resumidamente, esse escore avalia 28 segmentos coronários, que são pontuados de acordo com a sua importância anatômica (variando de 0,5 a 5) multiplicada pela pontuação referente ao grau máximo de obstrução (0-25% = 2; 26-50% = 4; 51-75% = 8; 76-90% = 16; 91-99% = 32; 100% = 64 pontos). A pontuação dos 28 segmentos é somada, resultando no escore final.

Do ponto de vista categórico, a anatomia foi definida de duas formas: presença de doença coronária obstrutiva (qualquer obstrução $\geq 70\%$ ou $\geq 50\%$ se em tronco de coronária esquerda); presença de doença coronária severa (obstrução $\geq 70\%$ em descendente anterior, circunflexa e coronária direita, caracterizando padrão triarterial ou obstrução $\geq 50\%$ no tronco da coronária esquerda).

6.4. Análise dos Dados

Considerando que o escore de Gensini apresentou distribuição não normal (teste de Kolmogorov-Smirnov), as análises estatísticas foram prioritariamente não paramétricas. No intuito de avaliar a associação entre os escores de risco (GRACE ou TIMI) e a extensão da doença coronária, algumas análises foram utilizadas. Primeiro, a associação

linear de cada escore de risco com o escore de Gensini foi avaliada pela correlação de Spearman, enquanto se utilizou regressão linear para demonstrar a força de influência do valor dos escores GRACE ou TIMI na extensão da doença coronária. Segundo, o teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparar os valores do escore de Gensini entre os grupos divididos de acordo com os tercís dos escores de risco. Terceiro, a curva receiver-operating characteristics (ROC) foi utilizada para testar a acurácia preditora dos escores de risco em relação à presença de doença coronária obstrutiva e de doença coronária severa. Predição significativa foi definida como uma área abaixo da curva estatisticamente diferente de 0.5.

Estimou-se o tamanho amostral necessário para as análises de correlação e a descrição das áreas abaixo da curva ROC. Para a primeira análise, considerando um coeficiente de correlação mínimo de 0,25 e alfa de 0,05, um tamanho amostral de 96 pacientes seria suficiente para proporcionar um poder estatístico de 80% na rejeição da hipótese nula de ausência de correlação. Na segunda análise, antevendo uma área abaixo da curva ROC de 0,65, seriam necessários 100 pacientes (30 sem doença e 70 sem doença obstrutiva ou 70 sem doença severa e 30 com doença severa) para proporcionar uma precisão de $\pm 0,12$ no intervalo de confiança da curva ROC, o que seria suficiente para rejeitar a hipótese nula de área de 0,50.

Os escores foram descritos como mediana e intervalo interquartil e a significância estatística foi definida por $P < 0,05$. O programa *SPSS Statistical Software* (Versão 9.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) foi utilizado para a análise dos dados.

6. RESULTADOS

Características da amostra

Durante o período do estudo, 241 pacientes foram admitidos no Registro de Síndromes Coronarianas Agudas. Desses, 76 não realizaram coronariografia durante o internamento e 53 tinham cirurgia de revascularização miocárdica prévia. Desta forma, para o objetivo do presente estudo foram estudados 112 pacientes com média de idade de 70 ± 12 anos, 51% dos quais eram do sexo masculino, 63% com diagnóstico de IAM sem supradesnivelamento do segmento ST e os demais com angina instável. A mediana do escore GRACE foi 115 (intervalo interquartil: 91 - 141), enquanto o escore TIMI apresentou mediana 3 (IIQ: 2 - 4), indicando uma distribuição simétrica dos indivíduos entre as faixas de baixo, intermediário e alto risco. A classificação de Killip > 1 e disfunção sistólica pelo menos moderada (fração de ejeção $< 45\%$) estiveram presentes em apenas 11% e 12% dos pacientes, respectivamente. As demais características clínicas são mostradas na Tabela 1.

Na análise da coronariografia, 71% dos pacientes apresentavam pelo menos uma obstrução coronária $\geq 70\%$. Doença coronariana severa (triarterial ou tronco de coronária esquerda) esteve presente em 32% da amostra, biarterial em 18%, uniarterial em 21% e os 29% restantes não tinham doença coronária obstrutiva. O escore angiográfico de Gensini apresentou mediana de 103 (IIQ 65 - 155) e distribuição não normal ($P < 0,001$).

Tabela1- Características da amostra

Características Clínicas	
Amostra	112
Idade (anos)	70 ± 12
Masculinos	57 (51%)
Diabetes	35 (31%)
Depressão do Segmento ST	17 (15%)
Troponina Positiva	70 (63%)
Creatinina Sérica (mg/dL)	1,24 ± 1,04
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	152 ± 33
Frequência Cardíaca (bpm)	79 ± 22
Killip > 1	12 (11%)
Fração de Ejeção do VE < 45%	12/101 (12%)
Presença de DAC obstrutiva	80 (71%)
Triarterial ou Tronco de CE	36 (32%)
Escore GRACE	115 (91 – 141)
Escore TIMI	3 (2 – 4)
Escore Gensini	103 (65 – 155)
Tratamento Hospitalar	
Aspirina	110 (98%)
Clopidogrel	106 (95%)
Bloqueador da GP IIb/IIIa	6 (5,3%)
Heparinas	103 (92%)
Estatinas	106 (95%)
Angioplastia coronária	33 (29%)
Cirurgia de revascularização	15 (13%)

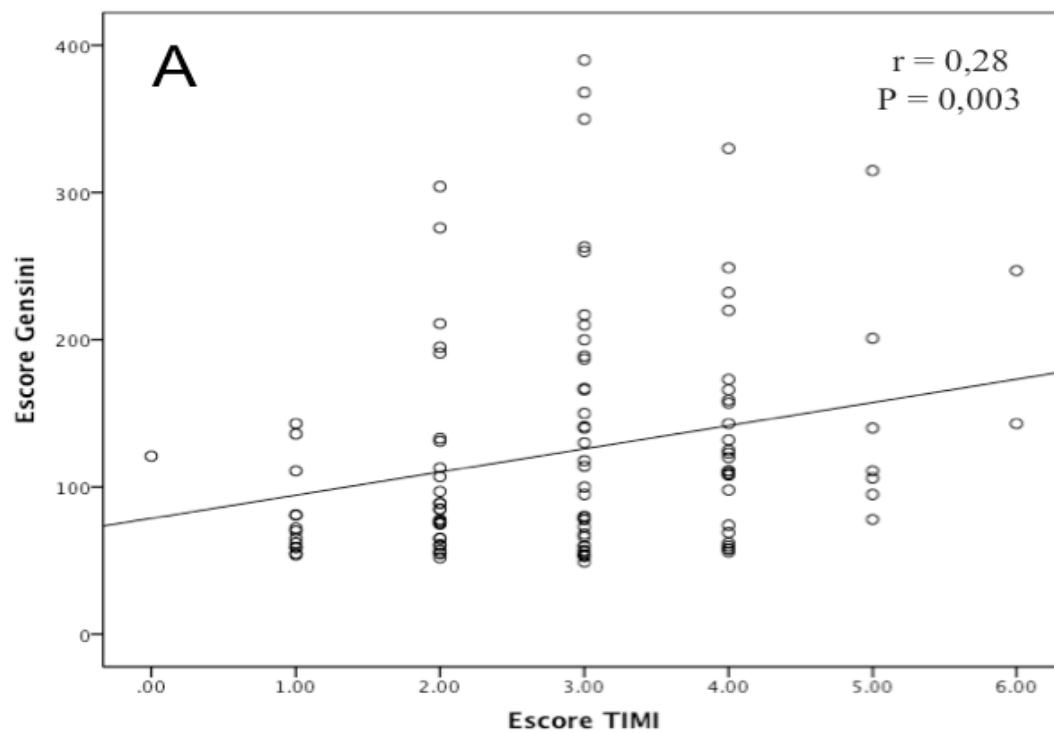
Predição da Anatomia Coronária pelo Escore GRACE

Houve associação linear positiva entre o escore GRACE e o escore de Gensini, representada pela fórmula de regressão $\text{Gensini} = 48 + 0,65 \times \text{GRACE}$ ($P = 0,001$). Embora essa relação seja estatisticamente significativa, o coeficiente de correlação de Spearman indicou fraco grau de associação ($r = 0,23$; $P = 0,017$) (Figura 1A).

O escore de Gensini apresentou mediana de 85 (intervalo interquartil = 60 – 128) no primeiro tercil do escore GRACE, mediana de 89 (67 – 167) no segundo tercil, comparadas à mediana de 132 (78 – 187) no terceiro tercil. Essa tendência a uma maior extensão da doença coronária de acordo com tercís do GRACE não alcançou significância estatística ($P = 0,099$) (Figura 1B).

Apesar das tendências acima descritas, o escore GRACE não apresentou capacidade discriminatória entre pacientes com ou sem doença coronária obstrutiva, tendo área abaixo da curva ROC de 0,57 (IC 95% = 0,46 – 0,69; $P = 0,22$) (Figura 1C). A prevalência de doença obstrutiva foi semelhante entre o primeiro, segundo e terceiro tercís do GRACE (respectivamente, 66%, 71% e 77%; $P = 0,58$). O escore GRACE também não foi capaz de discriminar pacientes com ou sem doença coronária severa (tronco de coronária esquerda ou triarterial) - área abaixo da curva ROC de 0,59 (IC 95% = 0,48 – 0,70; $P = 0,13$) (Figura 1D). A prevalência de doença coronária severa não diferiu significativamente entre os três tercís do GRACE (respectivamente, 25%, 33% e 37%; $P = 0,56$).

Figura 1.



Legenda Figura 1. Painel A representa gráfico de dispersão entre o valor numérico do escore GRACE e o valor numérico do escore de Gensini, evidenciando a presença de correlação, porém de magnitude pequena ($r = 0,23$; $P = 0,017$.)

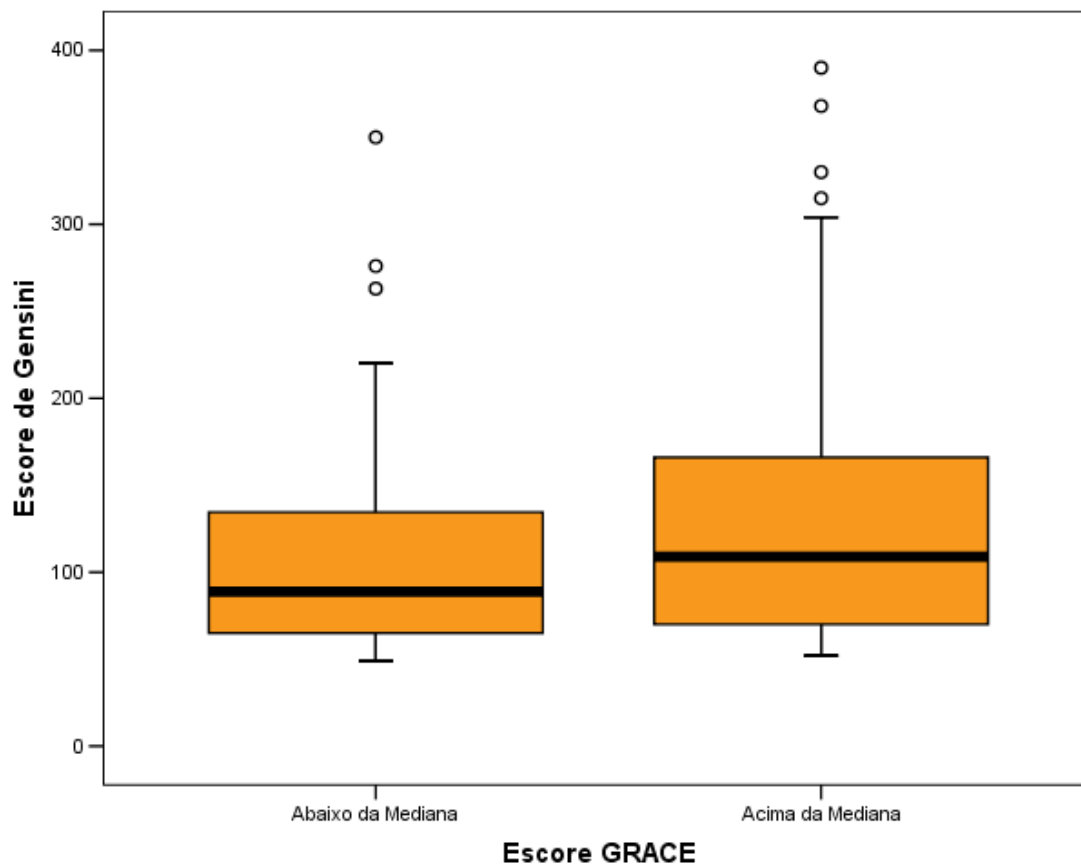
Figura 2

Figura 2 Painel B demonstra a comparação dos valores do escore de Gensini entre os tercios do escore GRACE, sem associação estatisticamente significativa ($P = 0,099$).

Figura 3

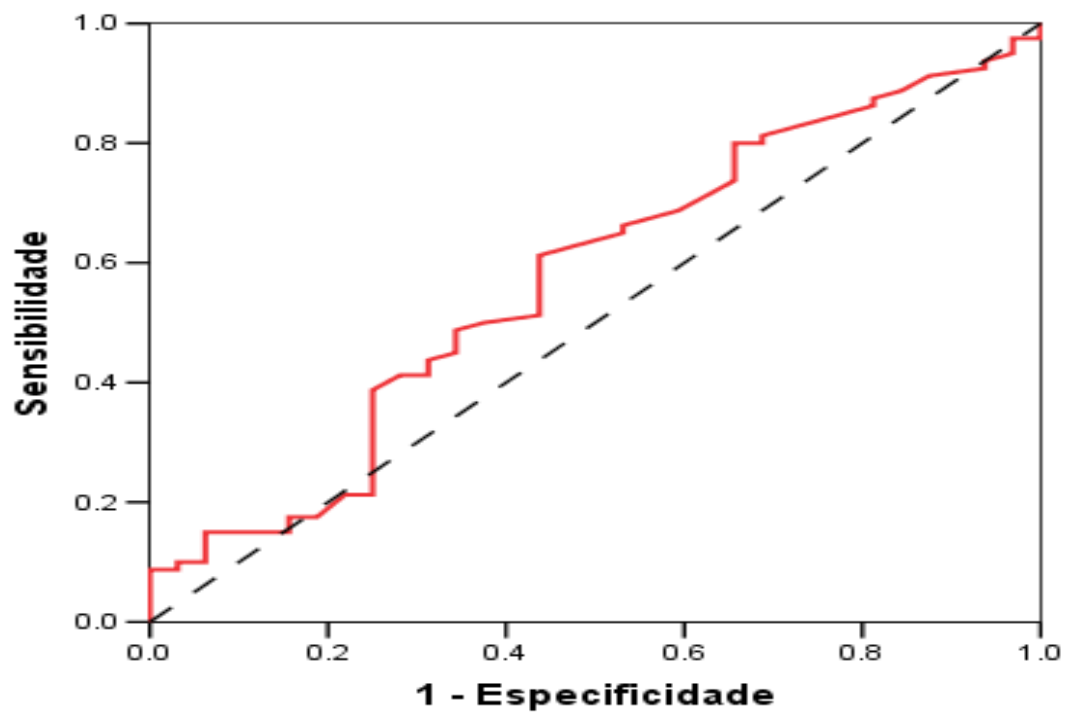


Figura 3- Painele C representa a curva ROC do escore GRACE para detecção de doença coronária obstrutiva.

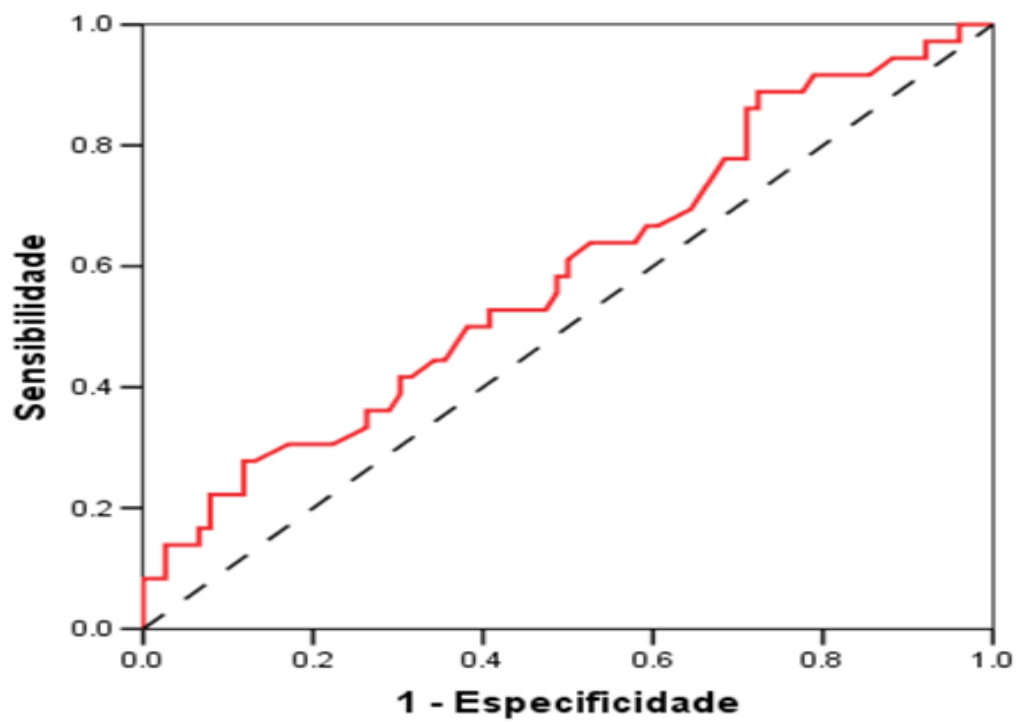
Figura 4

Figura 4 Detecção de doença coronária severa; as curvas ROC não evidenciam acurácia diagnóstica

Predição da Anatomia Coronária pelo Escore TIMI

Houve associação linear positiva entre o escore TIMI e o escore de Gensini, representada pela fórmula de regressão $Gensini = 79 + 16 \times TIMI$ ($P = 0,009$). Embora essa relação seja estatisticamente significativa, o coeficiente de correlação de Spearman indicou fraco grau de associação ($r = 0,28$; $P = 0,003$) (Figura 2A).

O escore de Gensini apresentou mediana de 78 (intervalo interquartil = 62 – 117) no primeiro tercil do escore TIMI, mediana de 107 (62 – 188) no segundo tercil, comparados à mediana de 120 (95 – 166) no terceiro tercil ($P = 0,024$) (Figura 2B).

O escore TIMI apresentou capacidade discriminatória entre pacientes com ou sem doença coronária obstrutiva, porém de caráter modesto, com área abaixo da curva ROC = 0,65 (IC 95% = 0,55 – 0,76; $P = 0,01$) (Figura 2C). A prevalência de doença coronária obstrutiva apresentou tendência a aumento de acordo com tercils ascendentes do TIMI (61%, 69% e 86%; $P = 0,056$). Da mesma forma, o escore TIMI discriminou modestamente pacientes com ou sem doença coronária severa (tronco de coronária esquerda ou triarterial) – área abaixo da curva ROC de 0,66; IC 95% = 0,56 – 0,76; $P = 0,008$ (Figura 2D). Essa modesta capacidade discriminatória se refletiu em menor prevalência de doença severa no primeiro tercil do GRACE quando comparado aos dois tercils superiores (15%, 44% e 40%, respectivamente; $P = 0,10$).

Figura 5

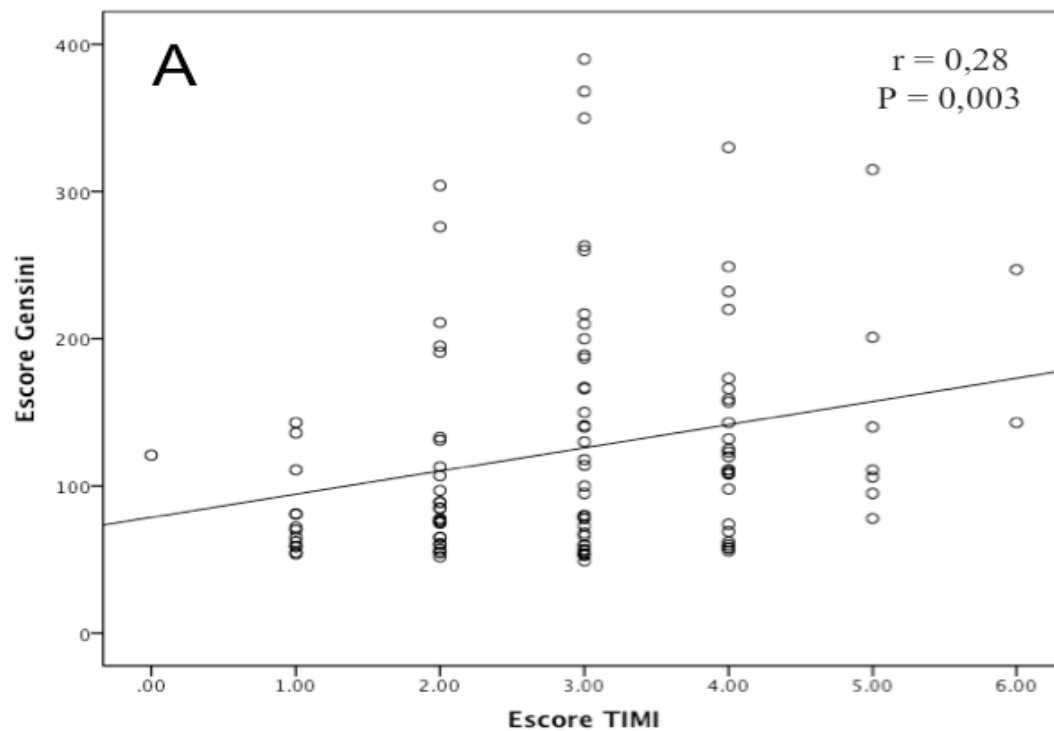


Figura 5. Painel A representa gráfico de dispersão entre o valor numérico do escore TIMI e o valor numérico do escore de Gensini, evidenciando a presença de correlação, porém de magnitude pequena ($r = 0,28$; $P = 0,003$). Painel B demonstra a comparação dos valores do escore de Gensini entre os tercis do escore TIMI, sendo evidenciada a associação entre o valor do Gensini e o tercil do TIMI ($P = 0,024$). e

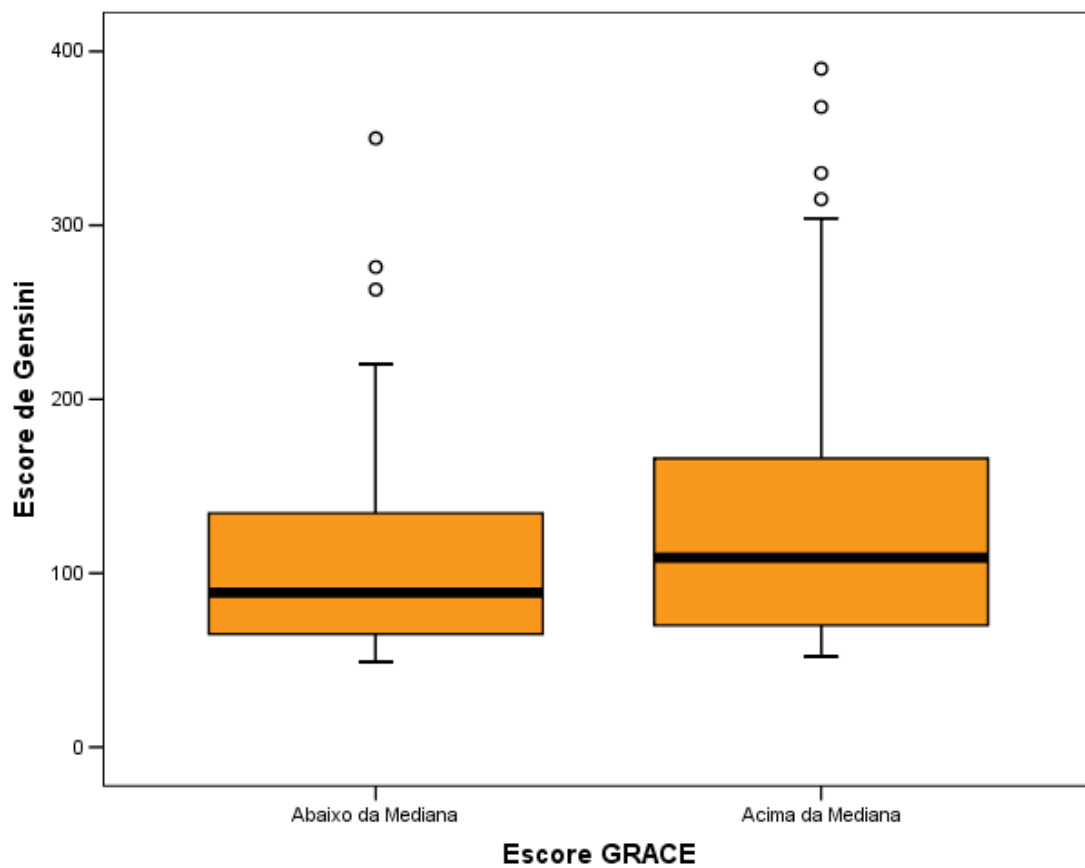
Figura 6

Figura 6- Painel B demonstra a comparação dos valores do escore de Gensini entre os tercis do escore TIMI, sendo evidenciada a associação entre o valor do Gensini e o tercil do TIMI (P = 0,024)

Figura 7

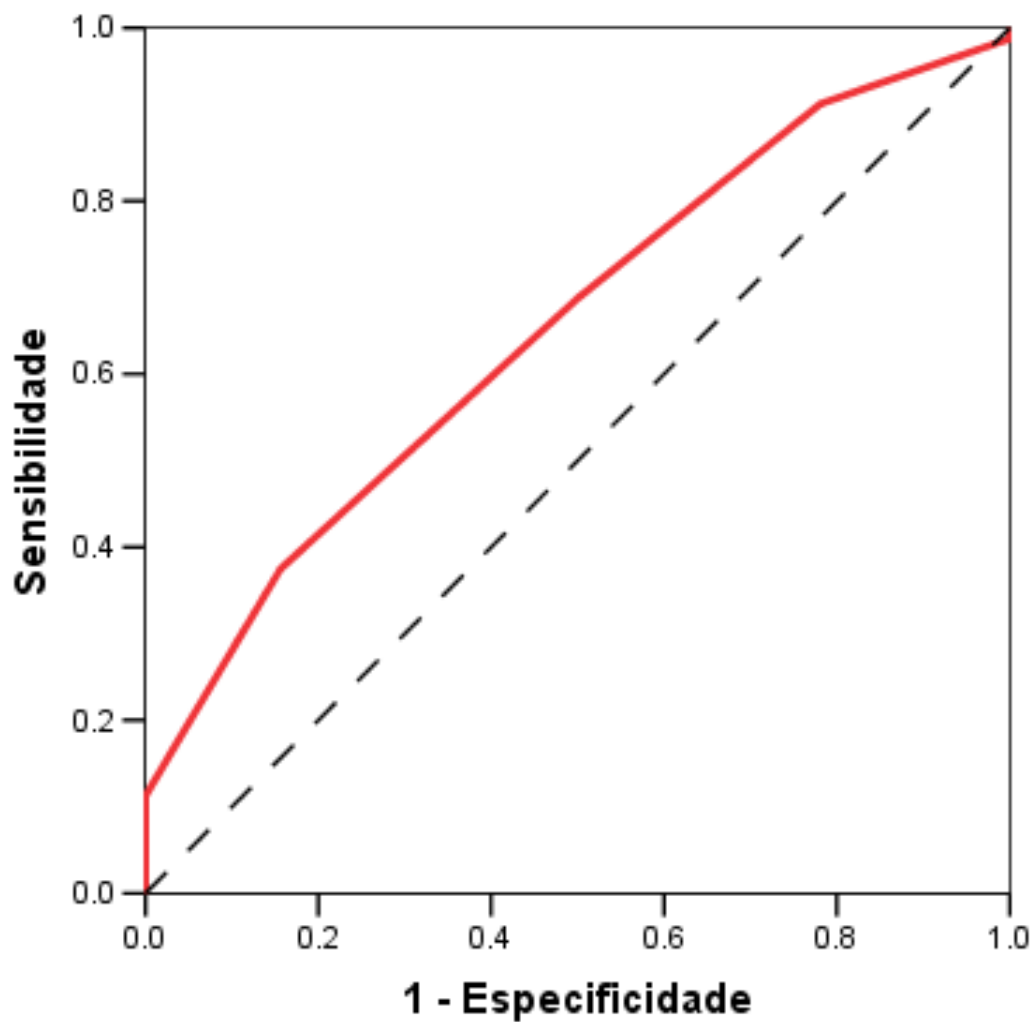


Figura 7 Painel C representa a curva ROC do escore TIMI para detecção de doença coronária obstrutiva

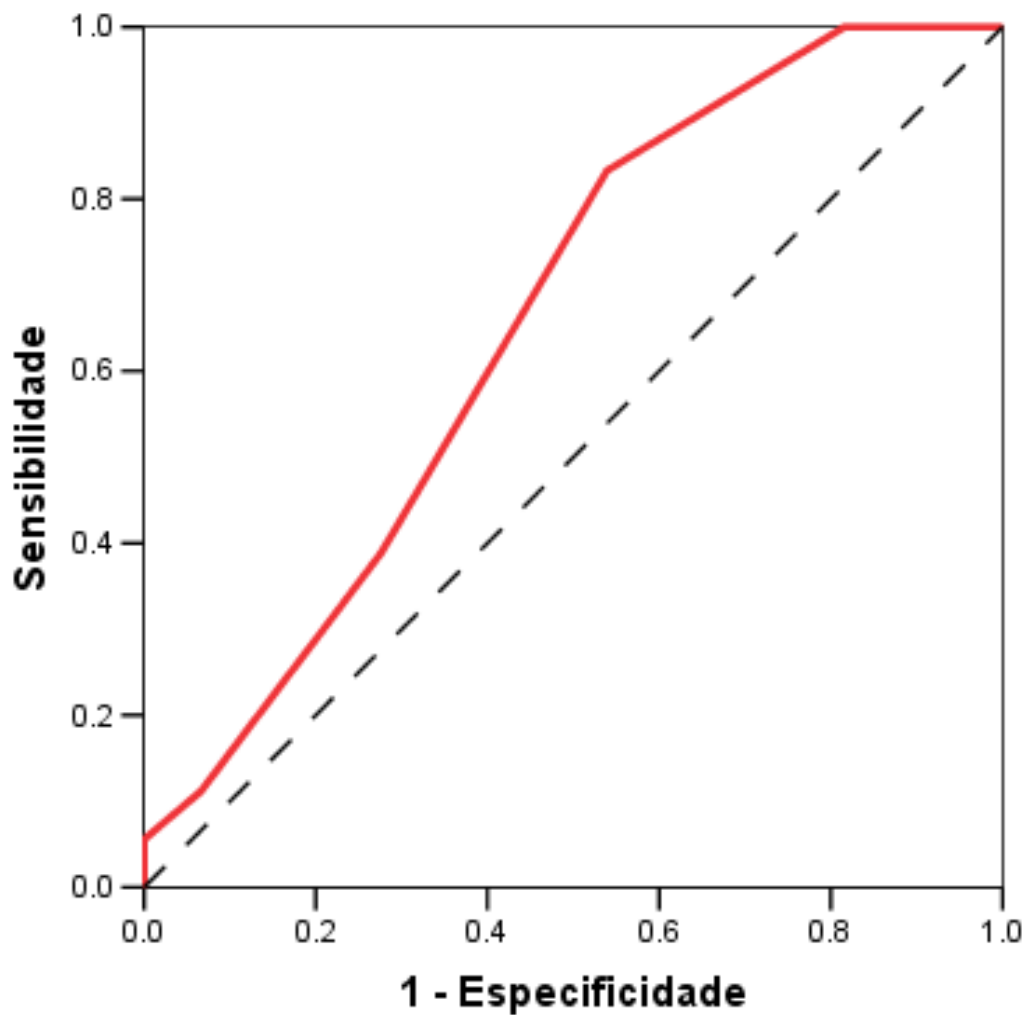
Figura 8

Figura 8 Painel D para detecção de doença coronária severa; ambas as curvas ROC evidenciam acurácia diagnóstica pequena (<0,70).

7. DISCUSSÃO

O presente estudo não confirma a hipótese inicial de que os Escores de risco TIMI e GRACE predizem de forma acurada a presença e a extensão anatômica da doença coronária em pacientes com SCA.

Neste trabalho, a anatomia coronária foi descrita como variável quantitativa (Escore de Gensini) e como variável categórica (presença de doença obstrutiva ou doença severa). No primeiro caso, houve correlação estatisticamente significativa da anatomia com ambos os escores. Essa tendência é confirmada pelo gradiente dose-resposta entre os tercís dos escores e o valor do Escore de Gensini, estatisticamente significativo no caso do TIMI e limítrofe no caso do GRACE. As presentes análises sugerem que a informação prognóstica contida nos escores é parcialmente mediada pela extensão da anatomia coronária.

Entretanto, quando é feita a análise da força de associação desses escores com a anatomia coronária, os resultados vão em outra direção. Primeiro, a fraca correlação ($r < 0,30$) com o Escore de Gensini demonstra que a calibração dos escores prognósticos para prever a anatomia coronária é pequena. Ou seja, utilizando a fórmula de regressão para extensão da doença coronária, é grande a diferença entre o valor predito e o valor observado do Escore de Gensini. Segundo, há uma razoável superposição dos intervalos interquartis do Escore de Gensini entre os tercís do GRACE ou TIMI. Terceiro, a área abaixo da curva ROC do Escore GRACE não é estatisticamente significativa e a do Escore TIMI, embora estatisticamente significativa, revela pequena acurácia na discriminação de pacientes com doença obstrutiva ou com doença severa

(área <0,70). Esses dados indicam que os escores prognósticos não exercem um bom papel como modelos preditores de doença coronária obstrutiva.

Sabe-se que o prognóstico da doença coronária é diretamente influenciado pela extensão do acometimento arterial.¹⁶ Como explicar então que modelos prognósticos não sejam bons modelos preditores da anatomia? A resposta para essa questão vem do fato de que a extensão anatômica da doença representa apenas um dos vários determinantes de gravidade em um modelo multivariado complexo, típico da maioria dos sistemas biológicos. Ou seja, o prognóstico não depende apenas da anatomia. Sendo assim, esses escores podem ser capazes de prever risco, sem necessariamente prever anatomia na mesma proporção. Por exemplo, mesmo uniarterial, um paciente pode apresentar um infarto com grave disfunção ventricular esquerda se houver comprometimento proximal da descendente anterior, provocando isquemia severa de grande extensão. A gravidade desse paciente se refletiria nas variáveis hemodinâmicas e eletrocardiográficas, e nos marcadores de necrose que constituem esses escores.

O escore GRACE tem superior valor prognóstico quando comparado ao escore TIMI em diferentes trabalhos^{2,3,14} Paradoxalmente, o TIMI demonstrou melhor predição da anatomia. Esse achado pode ser explicado pelo fato do escore TIMI considerar algumas variáveis especificamente relacionadas à existência de doença coronária.¹⁶ Por exemplo, umas das variáveis do TIMI é exatamente o conhecimento prévio de que o paciente tenha doença coronária obstrutiva; além disso, uso prévio de aspirina e número de fatores de risco, variáveis exclusivas do TIMI, marcam doença coronária mais extensa.

As implicações práticas dos resultados encontrados devem ser discutidas. Os dois escores são comumente utilizados na decisão de condutas clínicas de pacientes com

SCA, no intuito de definir a agressividade do tratamento antitrombótico e a estratégia de estratificação, invasiva ou seletiva.^{17,18} Essa utilidade é embasada no valor prognóstico estabelecido desses escores e na relação do risco basal com a magnitude de benefício de certas estratégias. É importante salientar que nossos resultados não contradizem o valor dos escores na decisão clínica. Por outro lado, devemos reconhecer que a utilidade seria maior se esses escores fossem capazes de prever anatomia. Isso porque, a estratégia invasiva aplicada a pacientes de risco médio a alto de acordo com os escores, ganha sentido com um procedimento de revascularização da artéria culpada. Se os escores fossem capazes de identificar melhor a presença de doença obstrutiva, identificaríamos pacientes para os quais a estratégia invasiva seria mais útil. Outro exemplo de utilidade seria a predição de pacientes com doença extensa, prevenindo a administração de certos antiplaquetários que poderiam aumentar o risco de sangramento em uma eventual cirurgia precoce.

Quanto à originalidade, este é o primeiro estudo que descreve a associação do escore GRACE com anatomia coronária. Em relação ao escore TIMI, há quatro trabalhos que avaliaram essa questão.⁵⁻⁸ Todos descrevem que há uma associação positiva entre o valor do escore e a extensão da doença coronária. No entanto, sabemos que a associação não é suficiente para garantir acurácia. Essa deve ser avaliada por testes de calibração e capacidade discriminatória entre doentes versus saudáveis (ou doença severa versus não severa). Sendo nosso trabalho o único a fazer esse tipo de análise, nossa conclusão foi contrária ao valor do escore TIMI em prever anatomia, diferentemente dos trabalhos prévios que se limitaram a demonstrar a presença de associação entre o escore TIMI e número de artérias acometidas. Nossos dados confirmam a associação com extensão da doença, porém demonstram que esta é insuficiente para promover uma acurácia satisfatória. Além disso, em relação aos

estudos citados, fomos os primeiros a mensurar a extensão da doença coronária de forma quantitativa, pelo escore de Gensini.

As limitações do presente estudo devem ser reconhecidas. Em primeiro lugar, o viés de seleção em relação à população-alvo que representa o foco de nossa questão, indivíduos com síndromes coronarianas agudas sem supradesnível do segmento ST. Idealmente deveríamos avaliar toda a amostra de pacientes com critérios diagnósticos dessa condição clínica. Porém, apenas 60% dos indivíduos sem cirurgia prévia realizaram coronariografia, limitando a amostra do estudo. Embora tal característica seja inerente à maioria dos estudos de anatomia coronária, esta pode provocar um viés na avaliação da acurácia dos escores de risco quanto à anatomia. Na prática, pacientes com escores baixos tendem a ser menos frequentemente submetidos à coronariografia. Esse viés reduz a especificidade do escore de risco em reconhecer pacientes sem doença coronária obstrutiva. Ou seja, possivelmente esses escores reconheceriam certo número de pacientes como não portadores de doença obstrutiva ou de doença severa, porém esses não foram computados na análise, pois o padrão de referência (coronariografia) não foi realizado. Por outro lado, a sensibilidade pode estar superestimada, pois o grupo de pacientes que realizou coronariografia tende a ter maior frequência dos escores com valores altos. Esse fenômeno é denominado viés de verificação.²⁵ Por esse motivo, evitamos descrever especificamente sensibilidade e especificidade, optando pela análise da área abaixo da curva ROC, o que representa uma análise combinada dessas duas propriedades diagnosticas.²⁶

Nossa segunda limitação é o tamanho amostral relativamente pequeno. Essa característica foi parcialmente resolvida pela abordagem de análise dos dados. Primeiro, a descrição da doença coronária sob a forma quantitativa (escore de Gensini) permitiu

poder estatístico suficiente para a análise de correlação. Segundo, na descrição da área abaixo da curva ROC, o tamanho amostral foi suficiente para garantir precisão satisfatória. Mesmo assim, devemos reconhecer que estudos futuros com maior número de pacientes poderão fornecer maior precisão às nossas estimativas.

8. CONCLUSÃO

Existe associação positiva entre o valor dos escores TIMI ou GRACE e a extensão da doença coronária em pacientes com SCA. No entanto, o grau dessa associação não é suficiente para que esses escores sejam preditores acurados dos resultados da coronariografia.

10.ABSTRACT

Background: The predictive accuracy of the GRACE and TIMI scores with respect to the extent of coronary disease in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (ACS) has yet to be established.

Objective: To test the hypothesis that the GRACE and TIMI risk scores are capable of predicting the extent of coronary disease in patients with ACS undergoing coronary angiography.

Methods: Individuals admitted with ACS and submitted to coronary angiography during hospitalization were enrolled consecutively. Coronary angiography was described in three ways: full quantification of the extent of coronary disease using the Gensini score; presence or absence of $\geq 70\%$ coronary obstruction or $\geq 50\%$ obstruction of the left main coronary artery; presence or absence of severe coronary artery disease (three-vessel or left main disease).

Results: In the 112 patients evaluated, a positive correlation was found between the Gensini score and the GRACE ($P=0.017$) and TIMI ($P=0.02$) scores, but this association was weak ($r=0.23$ and $r=0.27$, respectively). The GRACE score failed to predict the presence of obstructive coronary disease (area under the ROC curve=0.57; 95%CI=0.46-0.69), or severe coronary artery disease (ROC=0.59; 95%CI=0.48-0.70). The ability of the TIMI score to predict the presence of coronary disease (ROC=0.65; 95%CI=0.55-0.76) and the presence of severe disease (ROC=0.66; 95%CI=0.56-0.76) was modest.

Conclusions: (1) There is a positive association between the TIMI and GRACE scores and the extent of coronary disease in patients with ACS; (2) however, the degree of association is insufficient to render these scores accurate predictors of coronary angiography results.

9. REFERÊNCIAS (Reference List)

1. Anderson JL, Adams CD, Antman EM et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(7):e1-e157.
2. Correia LC, Freitas R, Bittencourt AP et al. [Prognostic value of GRACE scores versus TIMI score in acute coronary syndromes]. *Arq Bras Cardiol* 2010;94(5):613-619.
3. Bradshaw PJ, Ko DT, Newman AM, Donovan LR, Tu JV. Validity of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) acute coronary syndrome prediction model for six month post-discharge death in a independent data set. *Heart* 2006; 92(7): 905-909
4. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284(7):835-842.
5. Ben SH, Ouali S, Hammas S et al. [Correlation of TIMI risk score with angiographic extent and severity of coronary artery disease in non-ST-elevation acute coronary syndromes]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2011;60(2):87-91
6. Lakhani MS, Qadir F, Hanif B, Farooq S, Khan M. Correlation of thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) risk score with extent of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome. *J Pak Med Assoc* 2010;60(3):197-200.
7. Mega JL, Morrow DA, Sabatine MS et al. Correlation between the TIMI risk score and high-risk angiographic findings in non-ST-elevation acute coronary syndromes: observations from the Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) trial. *Am Heart J* 2005;149(5):846-850.
8. Garcia S, Canoniero M, Peter A, de ME, Ferreira A. Correlation of TIMI risk score with angiographic severity and extent of coronary artery disease in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2004;93(7):813-816.
9. Matheus C, Fat DM, Boersman JT. World Health Organization. The Global Burden Disease: 2004 Update. Geneva(Switzerland):WHO;2008.
10. Keith A A Fox, Omar II Dabbous , Karen S Pieper, Kim A Eagle. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE)

11. Ringqvist I, Fisher LD, Mock M et al. Prognostic value of angiographic indices of coronary artery disease from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Clin Invest* 1983; 71 (6) : 1854-1866.
12. Huang G, Zhao JL, Du H, Lan XB, Yin YH. Coronary score adds prognostic information for patients with acute coronary syndrome. *Circ J* 2010; 74(3):490-495
13. Uno M, Ueda S, Shinno K, Nishi K, Nishitani K, Nagahiro S. Coronary artery stenosis evaluated by combined carotid and coronary angiography in patients undergoing carotid endarterectomy. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1999;39(8):567-573.
14. Krecki R, Drozd J, Szczesniak P et al. Quality of life in high- risk patients with stable multivessel coronary artery disease treated either medically or with coronary artery bypass graft surgery- 12 month follow up. *Kardiol Pol* 2010;68(1):22-30.
15. Morka J, Krzeminska-Pakula M, Drozd J, Morka A. Factor affecting the progress of atherosclerosis in the coronary arteries. *Kardiol Pol* 2007;65(11):1307-1311
16. Yan AT, Yan RT, Tan M et al. Risk scores for risk stratification in acute coronary syndromes: useful but simpler is not necessarily better. *Eur Heart J* 2007;28(9):1072-1078.
17. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E et al. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One* 2009;4(11):e7947.
18. Hess EP, Agarwal D, Chandra S et al. Diagnostic accuracy of the TIMI risk score in patients with chest pain in the emergency department: a meta-analysis. *CMAJ* 2010;182(10):1039-1044.
19. Wright RS, Anderson JL, Adams CD et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/ Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;123(18):2022-2060.
20. Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch Intern Med* 2006;166(13):1391-1395.
21. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003;163(19):2345-2353.
22. Cohen M, Diez J, Fry E et al. Strategies for optimizing outcomes in the NSTEMI-ACS patient The CATH (cardiac catheterization and antithrombotic therapy in the hospital) Clinical Consensus Panel Report. *J Invasive Cardiol* 2006;18(12):617-639.
23. Apple FS, Pearce LA, Smith SW, Kaczmarek JM, Murakami MM. Role of monitoring changes in sensitive cardiac troponin I assay results for early diagnosis of myocardial infarction and prediction of risk of adverse events. *Clin Chem* 2009;55(5):930-937.
24. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ et al. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA* 2003;290(16):2174-2181.

25. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011.
26. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155(8):529-536.
27. Obuchowski NA. Receiver operating characteristic curves and their use in radiology. *Radiology* 2003;229(1):3-8.
28. Apple FS, Quist HE, Doyle PJ, Otto AP, Murakami MM. Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology consensus recommendations. *Clin Chem* 2003;49(8):1331-1336.
29. (Eagle KA & Investigators). A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004 Jun 9;291(22):2727-33